

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Кларитромицин-Тева

Регистрационный номер: ЛСР-000081 от 30.05.2007

Торговое название препарата: Кларитромицин-Тева

Международное непатентованное название: кларитромицин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке содержится: активное вещество кларитромицин 250,0 мг/ 500,0 мг; вспомогательные вещества: повидон 10,0 мг/ 20,0 мг; цеплюзоза микрокристаллическая 162,0 мг/ 324,0 мг; натрия кроскармеллоза 20,0 мг/ 40,0 мг; кремния диоксид коллоидный 3,0 мг/ 6,0 мг; магния стеарат 5,0 мг/ 10,0 мг; оболочка пленочная Опадрай II белый 10,0 мг/ 20,0 мг; гипромелоза 34,950%; лактозы моногидрат 27,180%; титана диксид 25,240%; макропол-4000 9,700%; натрия цитрат дигидрат 2,930%.

Описание

Таблетки 250 мг - белые продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 500 мг - белые продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные.

Код ATХ: J01FA09

Фармакологическое действие

Кларитромицин является полусинтетическим антибиотиком группы макролидов и оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных в ходе клинической практики.

Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно log₂, разведение.

Кларитромицин *in vitro* высокоактивен в отношении *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*. Оказывает бактерицидное действие в отношении *Helicobacter pylori*, данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.

Кроме того, данные *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микробактерий. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.*, так же как и другие, не fermentирующие лактозу грамотрицательные бактерии, нечувствительны к кларитромицину.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана *in vitro*, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе «Показания к применению».

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Legionella pneumophila*

Другие микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)

Микробактерии: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasi*, *Mycobacterium cheloneiae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium complex* (MAC) - комплекс, включающий: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*.

Производные бета-лактамазы не оказывают влияния на активность кларитромицина.

Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью к кларитромицину.

Helicobacter pylori

Чувствительность *H.pylori* к кларитромицину изучалась на изолятах *H.pylori*, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы *H.pylori*, у 24-x - штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты *H.pylori* были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие *in vitro* и в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов (однако безопасность и эффективность использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным):

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci* (группы C, F, G), *Viridans group streptococci*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*

Анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*

Анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Bacteroides melaninogenicus*

Спирохеты: *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*

Капнобактерии: *Campylobacter jejuni*

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-OH-кларитромицин). Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет *H.influenzae*, в отношении которой эффективность метаболита в два раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении *H.influenzae* в условиях *in vitro* и *in vivo* в зависимости от штамма бактерий.

Фармакокинетика

Всасывание. Препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. При многократном приеме дозы кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменяется. Прием пищи непосредственно перед приемом препарата увеличивал биодоступность препарата в среднем на 25%.

Кларитромицин может применяться до еды или во время еды.

Распределение, метаболизм и выведение

In vitro

Кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70% в концентрации от 0,45 до 4,5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41%, вероятно, в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

In vivo

Исследования *in vivo* на животных показали, что кларитромицин присутствует во всех тканях, за исключением центральной нервной системы, в концентрациях, в несколько раз превышающих плазменные. Наиболее высокие концентрации (в 10-20 раз выше плазменных) обнаруживались в печени и легких.

Здоровье

При назначении кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза в сутки максимальная равновесная концентрация (C_{max}) кларитромицина и 14-OH-кларитромицина в плазме достигалась через 2-3 дня и составляла 1 мкг/мл и 0,6 мкг/мл соответственно. Период полувыведения ($T_{1/2}$) кларитромицина и его основного метаболита составил 3-4 часа и 5-6 часов соответственно. При назначении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в сутки C_{max} кларитромицина и 14-OH-кларитромицина в плазме достигалась после приема 5-ой дозы и составила в среднем 2,7-2,9 мкг/мл и 0,88-0,83 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина и его основного метаболита составил 4,5-4,8 часа и 6,9-8,7 часа соответственно.

C_{max} 14-OH-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как период полувыведения как кларитромицина, так и его гидроксилированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы.

Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксилированных и N-деметилированных продуктов при высоких дозах указывает на нелинейный метabolизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почки выводится около 37,9% после перорального приема кларитромицина в дозе 250 мг и 46% после приема кларитромицина в дозе 1200 мг; кишечник выводится около 40,2% и 29,1% соответственно.

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит 14-OH-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в цереброспinalной жидкости при пероральном приеме незначительна (т.е. только 1-2 % от концентрации в сыворотке крови при нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера). Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

В таблице приведены примеры тканевых и сывороточных концентраций:

Концентрации (250 мг каждые 12 часов)		
Вид ткани	Тканевые (мкг/л)	Сывороточные (мкг/мл)
Миндалины	1,6	0,8
Легкие	8,8	1,7

Нарушения функции печени

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени, но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у больных данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-OH-кларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек увеличиваются C_{max} и минимальная концентрация (C_{min}) кларитромицина в плазме крови, период полувыведения, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) кларитромицина и его метаболита 14-OH-кларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация кларитромицина и его метаболита 14-OH-кларитромицина в крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

Пациенты с мукобактериальными инфекциями

Равновесные концентрации кларитромицина и 14-OH-кларитромицина у больных с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах, которые могут потребоваться для лечения мукобактериальных инфекций, концентрации антибиотиков могут значительно превышать обычные. У больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицина в дозе 1000 мг/сут или 2000 мг/сут в два приема, равновесные концентрации кларитромицина в сплизистой желудка через 6 ч после приема в группе, получавшей комбинацию, в 25 раз превосходили таковые по сравнению с получающими один кларитромицин. Концентрации кларитромицина в тканях желудка через 6 ч после приема 2-х препаратов в 2 раза превышали данные, полученные в группе пациентов, получавших один кларитромицин.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

• инфекции нижних дыхательных путей (такие как бронхит, инфильтрат);

• инфекции верхних дыхательных путей (такие как фарингит, синусит);

• инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);

• диссеминированные или локализованные мукобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*;

• локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium cheloneiae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasi*;

• профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), ВИЧ-инфицированным больным с содержанием лимфоцитов CD4 (T-хеллерных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм³;

• эрадикация *H.pylori* и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;

• одонтогенные инфекции (для таблеток Кларитромицин-Тева, покрытых пленочной оболочкой, 250 мг).

Противопоказания

• повышенная чувствительность к кларитромицину, другим компонентам препарата и другим макролидам.

• одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

• одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМТ-КоА-редуктаз (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом СРЗА4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

• одновременный прием кларитромицина с колхицином.

• одновременный прием кларитромицина с тиаглутером или ранолазином.

• удлинение интервала QT в анамнезе, желудочковая аритмия или желудочковая тахикардия типа «пируэт».

• Гипокалиемия (риск удлинения интервала QT).

• Тяжелая почечная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью.

• Холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина (см. раздел «Особые указания»).

• Порфирия.

• Период грудного вскармливания.

• Возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);

•

протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

Общие расстройства

Очень часто: флегмат в месте инъекций¹. Часто: боль в месте инъекций¹, воспаление в месте инъекций¹. Нечасто: недомогание⁴, гипертермия³, астения, боль в грудной клетке⁴, озноб⁴, утомляемость⁴.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: цепиллит¹, кандидоз, гастроenterит², вторичные инфекции³ (в том числе вагинальные). Частота неизвестна: псевдомембранный колит, рожа.

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИДом и другими иммунодефицитами, получающими кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в области живота, диарея, сухость, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышенная активность АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость во рту.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от норм (презумпция повышения или снижения). На основании данного критерия у 2 - 3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение активности АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

* В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицина принимался совместно с другими лекарственными средствами; с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибрата, колхицины или аллупоринол).

¹Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

²Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

³Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

⁴Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении кларитромицина в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Передозировка

Симптомы: прием большой дозы кларитромицина может вызвать симптомы нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

У одного пациента с билатеральным расстройством в аниамизе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перitoneальный дialisis не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

При совместном приеме кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к удлинению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа «пирэт» (см. раздел «Противопоказания»).

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые исследования показывают, что при совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему. Одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Инейциаторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременный прием кларитромицина с повастатином или симвастатином противопоказан (см. раздел «Противопоказания») в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и совместное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицина совместно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить прием повастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин). В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карbamазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибиции изофермента CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина может потребоваться коррекция дозы или переход на альтернативное лечение.

Эфавирен, невирапин, рифамицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавирен, невирапин, рифамицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицина - метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям *Mycobacterium avium complex* (MAC), может меняться общая активность в отношении этих возбудителей, поэтому для лечения MAC следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг два раза в день у 21 здорового добровольца привело к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и AUC на 33% и 18% соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые восемь часов и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 часов привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира C_{max} кларитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182% и AUC увеличилась на 77%. Было отмечено полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1/день.

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антипараситические средства (хиндин и дизопирамид).

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пирэт» при совместном применении кларитромицина и хиндина или дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет удлинения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

При постмаркетинговом применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, лиоглиптазон, репаглинид и росиглиптазон) может привести к ингибиции изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиваться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Взаимодействие, обусловленные изоферментом CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усиливать или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карbamазепин), и/или интенсивно метаболизируются этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется также изоферментом CYP3A, что метаболизмы кларитромицина, например, алпразолам, карbamазепин, ципロфазол, циклоспорин, дигизопримид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хиндин, рифабутин, сildenafil, триазолам и терфенадин. Так же антикоагулянты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи (см. раздел «Противопоказания»). К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты

При совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбиновое время. В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Омепразол

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 часов) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с симепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены (C_{max} , AUC₀₋₂₄ и $T_{1/2}$ увеличились на 30%, 89% и 34% соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 часов составило 5,2 при приеме омепразола в отдельности и 5,7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Сildenafil, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием изофермента CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибировать присутствующие кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с сildenafilом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы сildenafilа, тадалафила и варденафилы.

Теофилин, карbamазепин

При совместном применении кларитромицина и теофилина или карbamазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной изофермента CYP2D6, метаболизм происходит через изофермент CYP3A. В этой группе населения подавление изофермента CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через изофермент CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и таблеток кларитромицина (500 мг два раза в день) отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2,7 раза после внутривенного введения мидазолама и в 7 раз после перорального приема. Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и с другими бензодиазепинами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изофермента CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При совместном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), например, сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействия с другими препаратами

Аминогликозиды

При одновременном приеме кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами, необходимо соблюдать осторожность и контролировать функции вестибулярного и слухового аппаратов как во время терапии, так и после ее окончания.

Колхицин

Колхицин является субстратом как изофермента CYP3A, так и белка-переносчика Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина изофермент Pgp или изофермента CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами, страдающими почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом.

Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина. Совместный прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует следить за симптомами нарушения ЦНС.

Зидовудин

Одновременный прием таблеток кларитромицина и зидовудина перорально взрослыми ВИЧ- инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина.

Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицина и зидовудин с интервалом в 4 часа.

Подобного взаимодействия не наблюдалось у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую супензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксизинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутри у вз